

**Verhalten von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel-
parametern und Plasmaelektrolyten bei
Hanford-Miniaturschweinen nach parenteraler
Gabe von β -Pyridylcarbinol und Nicotinsäure in
verschiedener Dosierung.**

Gerd Schmidt

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551921_0114

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Verhalten von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechselfparametern
und Plasmaelektrolyten bei Hanford-Miniaturschweinen nach
parenteraler Gabe von β -Pyridylcarbinol und Nicotinsäure
in verschiedener Dosierung.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerd Schmidt

aus
Parsberg/Oberpfalz

München 1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:	Prof. Dr. N. Zöllner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Seitz
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	26.3.1974



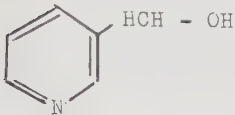
Herrn Prof. Dr. N. Zöllner danke ich für die Überlassung des Themas und für wertvolle Hinweise zur Durchführung der Arbeit. Herrn Dr. M. Marshall sei für seine stetigen Bemühungen gedankt, die zum Entstehen der Arbeit beitrugen. Herrn Dr. U. Sprandel und meiner Ehefrau Bärbel danke ich für ihre Mitarbeit bei der Durchführung der Untersuchungen.

Inhaltsverzeichnis

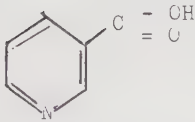
- I. Einleitung und Fragestellung
- II. Material und Methoden
 - 1. Versuchsanordnung und Versuchstiere
 - 2. Bestimmungsmethoden
 - 3. Versuchseinteilung
- III. Eigene Untersuchungen
 - 1. Ergebnisse der Versuchsreihe A
 - 2. Ergebnisse der Versuchsreihe B
 - 3. Ergebnisse der Versuchsreihen C und D
 - 4. Ergebnisse der zusätzlichen Untersuchungen
- IV. Übersicht über bisherige Untersuchungen (Literaturübersicht)
- V. Diskussion
- VI. Zusammenfassung
- VII. Literaturverzeichnis
- VIII. Tabellen und Abbildungen

I. Einleitung

β -Pyridylcarbinol ist der Alkohol der Nicotinsäure.



β -Pyridylcarbinol = Nicotinyalkohol



Nicotinsäure = Niacin = Pyridin-3-carbonsäure

Nach DE RITTER (1960) und RAAFLAUB (1966) wird β -Pyridylcarbinol sehr rasch und vollständig zu Nicotinsäure oxydiert. Seine Wirkung wäre demnach der der Nicotinsäure gleichzusetzen. Andererseits wurde jedoch darauf hingewiesen, daß bei Verwendung von retard-Präparationen von β -Pyridylcarbinol nur etwa 20 % der Nicotinsäuremenge benötigt wurden, um einen vergleichbaren Effekt hervorzurufen (59,72). Dieser quantitative Unterschied soll darauf zurückzuführen sein, daß der Wirkstoff, an eine besondere Trägersubstanz gebunden, im Magen-Darmtrakt nur allmählich freigesetzt wird und somit eine gleichmäßige, kontinuierliche Wirkstoffabgabe über mehrere Stunden gewährleistet ist (66).

Nicotinsäure kann auch aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan über Quinolinsäure gebildet werden, und zwar aus 60 mg Tryptophan 1 mg Nicotinsäure (63). Eine weitere Möglichkeit Nicotinsäure zu bilden besteht darin, daß man von dem Alkaloid Nicotin den Pyrrolidinring mit Salpetersäure aboxydiert.

Die Nicotinsäure wird von allen Teilen des Intestinaltraktes sofort resorbiert und verteilt sich in allen Geweben. Bei therapeutischer Dosierung erscheint nur ein geringer Betrag an unveränderter Nicotinsäure im Urin. Bei extrem hoher Dosierung (nach GOODMAN und GILMAN, 1970, beträgt die letale intravenöse Dosis bei Versuchstieren ungefähr 4 g/kg) stellt die unveränderte Nicotinsäure jedoch den Hauptteil der Ausscheidungs-

produkte im Urin. Den Hauptweg des Nicotinsäuremetabolismus stellt die Bildung der Endabbauprodukte N-methyl-2-pyridin-5-carboxamid und N-methyl-4-pyridin-3-carboxamid über N-methylnicotinamid dar (30,51).

Die physiologische Bedeutung der Nicotinsäure liegt in ihrer Umwandlung zu Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) oder Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat (NADP). Dabei wird das Säureamid erst im letzten Schritt eingeführt (50). In vivo wird also das Nicotinamid zuerst zu Nicotinsäure desaminiert, um an das Ribosephosphatmolekül gekoppelt werden zu können (48).

Der auffälligste pharmakodynamische Effekt der Nicotinsäure ist ihre vasodilatatorische Wirkung. Seit dieser Entdeckung durch SPIES und Mitarb. (1938) findet die Nicotinsäure in der Behandlung zentraler und peripherer Durchblutungsstörungen breite Anwendung. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß die Vasodilatation hauptsächlich die Hautgefäße betrifft, erkennbar an einer Rötung der Haut, die an der oberen Körperhälfte überwiegt (flush). Außerdem können sich atherosklerotisch veränderte Gefäße weniger gut dilatieren als gesunde, sodaß es zu einem steal-syndrom kommen kann.

1955 zeigten ALTSCHUL und Mitarb., daß große Dosen von Nicotinsäure den Serumcholesterinspiegel senken, nicht jedoch Nicotinamid (2,3). Außerdem fanden sie, daß bei cholesteringefütterten Kaninchen die Entwicklung der experimentellen Atherosklerose durch Nicotinsäure gehemmt oder verhindert wird (4). Diese anti-atherogene Wirkung, bei der wohl die Hemmung der Cholesterinsynthese (58) und die Aktivierung der körpereigenen Fibrinolyse (9,32,56) durch Nicotinsäure eine Rolle spielt, wurde wiederholt bestätigt (10,39,65,68). Dabei zeigte eine Einzeldosis der Nicotinsäure keinen Einfluß auf den Cholesterinspiegel, reduzierte aber bereits den Plasmaspiegel der "very-low-density"-Lipoproteine (20).

Der cholesterinsenkenden Wirkung der Nicotinsäure, ein für die Prophylaxe der koronaren Herzerkrankung entscheidender Effekt, steht als Nachteil eine gelegentliche Verschlechterung der Glucosetoleranz (10,11,26,42,43,44,45,55,68) sowie cholestatische Leberschäden (7,68) bei langfristiger Gabe gegenüber. Der Mechanismus dieser Nebenwirkungen konnte bislang nicht zufriedenstellend geklärt werden. Während sich im akuten Versuch eine Verbesserung der kohlenhydrattoleranz nachweisen läßt (1,14), kann im chronischen und subakuten Versuch eine Verschlechterung gefunden werden (5,25,37,41,62). SCHREIBER (1964) fand keine Verschlechterung der Glucosetoleranz, jedoch betrug die durchschnittliche Versuchsdauer nur 52 Tage.

Um über die gelegentliche Störung der Kohlenhydrattoleranz weitere Aufschlüsse zu erhalten, haben wir am Miniaturschwein das Verhalten von Blutglucose, Pyruvat, Lactat, Insulin, Triglyceride, Cholesterin, freie Fettsäuren, Natrium, Kalium und Calcium im Plasma nach intravenöser Verabreichung von β -Pyridylcarbinol und Nicotinsäure in verschiedener Dosierung untersucht. Wir führten die Versuche deshalb nicht am Menschen durch, weil sich bei früheren Versuchen gefährliche Nebenwirkungen zeigten, z.B. schwerer Schock bei einem jungen Mann nach intravenöser Injektion von 100 mg Nicotinsäure (69). Das Miniaturschwein wurde als Versuchstier gewählt, weil es bezüglich der Entwicklung einer Atherosklerose und teilweise seines Stoffwechsels eine besonders gute Übereinstimmung mit dem Menschen zeigt (22,24,34,35). Außerdem waren die notwendigen operativen Techniken am Schwein von unserem Team bereits ausgearbeitet (35).

II. Material und Methoden

1. Versuchsanordnung und Versuchstiere

Es wurden 23 Versuche an drei männlichen und zwei weiblichen Hanford-Miniaturschweinen durchgeführt, deren Gewicht 42-70 kg betrug ($\bar{x} = 52,4$ kg). Dies entspricht etwa einem Alter von 5-12 Monaten. Die Versuchszahl pro Tier lag zwischen 2 und 11, im Mittel bei 4,6. Die Tiere wurden dankenswerterweise von der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Verfügung gestellt.

Um Medikation und Blutabnahme in verschiedenen Gefäßgebieten vornehmen zu können, wurden durchsichtige Silikon-Kautschuk-Katheter operativ in den rechten Vorhof, die vena cava inferior und in die Pfortader verlegt. Der innere Durchmesser der Katheter betrug 1,5 mm, der äußere 3,5 mm. Diese wurden durch das subcutane Fettgewebe bis zum Nacken geführt und dort an der Haut befestigt. Um einer thrombotischen Verlegung der Katheter und Embolien vorzubeugen, wurde eine Antikoagulantienbehandlung mit Marcumar^R durchgeführt mit dem Ziel einer Quickwerteeinstellung auf 20 - 30 %. Außerdem wurden die Katheter jeden zweiten Tag mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und mit 3,8 %iger Natriumcitratlösung aufgefüllt. Dadurch konnte erreicht werden, daß die Katheter im rechten Vorhof und in der vena cava inferior 4 - 12 Wochen in beiden Richtungen durchgängig blieben. Die Pfortaderkatheter waren häufig eine Woche post operationem nur noch für Injektionen durchgängig. Bei einem Schwein führten wir zusätzlich eine Splenektomie durch.

Vor Beginn der Versuche waren die Schweine 17 - 22 Stunden nüchtern, im Durchschnitt 19 Stunden. Die Tiere wurden für die Versuche nicht narkotisiert und konnten sich frei bewegen. Innerhalb von 30 Minuten wurden zwei Blutproben zur Bestimmung der Nullwerte abgenommen. Die Medikamentinjektionen in die Katheter dauerten 30 - 60 Sekunden (in Einzelfällen bolusartige Injektion). Danach wurden Blutproben in folgenden Zeitabständen abgenommen: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120 und 150 Minuten post injectionem. Bei bestimmten Fragestellungen erfolgten

die Blutabnahmen auch 1,2 und 3 Minuten p.i. Das Blut wurde mit Plastikeinmalspritzen immer aus dem rechten Vorhofkatheter entnommen und in Reagenzgläser gefüllt, die zuvor mit 1 - 2 Tropfen Heparin (Liquemin^R) benetzt worden waren. Nach jeder Injektion und Blutabnahme wurden die Katheter mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Deshalb wurde der erste Teil einer jeden Blutabnahme, der noch aus dem Katheter stammte, verworfen.

2. Bestimmungsmethoden

2.1. Glucose

Aus dem frischen, heparinisierten Blut wurde Glucose enzymatisch mit der Glucoseoxydasemethode unter Verwendung der Biochemica-Test-Combination TC-M-II/15983 TBAD (Boehringer Mannheim) bestimmt (57).

2.2. Pyruvat

Die Pyruvatkonzentration im Blut wurde enzymatisch mit der Lactatdehydrogenasemethode durch die photometrische Messung des NADH-Umsatzes zu NAD^+ bestimmt. Es wurde die Biochemica-Test-Combination TC-C/15973 (Boehringer Mannheim) benutzt.

2.3. Lactat

Die Lactatkonzentration wurde enzymatisch mit derselben Methode wie Pyruvat bei umgekehrter Richtung der Indikatorreaktion unter Verwendung der Biochemica-Test-Combination TC-B/15972 (Boehringer Mannheim) gemessen.

Das restliche Blut wurde zentrifugiert und das Plasma bei - 20 Grad Celsius eingefroren.

2.4. Insulin

Die Insulinbestimmung wurde radioimmunologisch mit der Doppelantikörpermethode von HALES und RANDLE (28,29) mit dem Insulin-immuntest-kit des Radiochemical Centre, Amersham, nach eigener Modifikation durchgeführt: wir verwendeten anstatt des ursprünglichen Rinderalbuminpuffer für die Filtration Haemacel^R.

2.5. Triglyceride

Nach alkalischer Verseifung der Triglyceride wurde Glycerin in der durch Glycerinkinase katalysierten Reaktion mit ATP zu Glycerin-1-Phosphat phosphoryliert. Das entstandene ADP wurde nun mit Phosphoenolpyruvat durch die Pyruvatkinase zu ATP und Pyruvat umgewandelt. Mit Hilfe der Lactatdehydrogenasemethode wurde dann der Verbrauch von NADH (siehe auch 2.2),

der der Triglyceridkonzentration proportional ist, bestimmt. Es wurde die Biochemica-test-Combination TC-GL/15989 TNAA (Boehringer Mannheim) verwendet.

2.6. Cholesterin

Cholesterin wurde im Autoanalyser des Kliniklabors mittels einer unspezifischen Farbreaktion quantitativ aus einem Aceton-Athanol-Plasmaextrakt bestimmt (23).

2.7. Freie Fettsäuren

Die freien Fettsäuren wurden über die titrimetrische Messung der Azidität eines Plasmaextraktes der freien Fettsäuren nach DOLE in der Modifikation von TROUT bestimmt (67).

2.8. Natrium, Kalium und Calcium

Diese Elektrolyte wurden flammenphotometrisch gemessen (23).

2.9. Hämatokrit

Der venöse Hämatokritwert wurde mit dem Verfahren nach STRUMIA in Mikrokapillaren in der Hämatokritzentrifuge bestimmt (64).

3. Versuchseinteilung

In der ersten Versuchsreihe (A) wurden 1,5 mg/kg, 3 mg/kg oder 6 mg/kg β -Pyridylcarbinol (Ronicol^R, Hoffmann-La Roche) in den rechten Vorhof, bzw. in die vena cava inferior injiziert. Es sollte dabei eine eventuelle Dosis-Wirkungsbeziehung nachgewiesen werden.

In der zweiten Versuchsreihe (B) wurde Nicotinsäure (Niconacid^R Wander) injiziert um zu prüfen, ob ein quantitativer und qualitativer Wirkungsunterschied gegenüber β -Pyridylcarbinol besteht. Die Dosen betrugen 0,75 mg/kg, 1,5 mg/kg und 3 mg/kg, weil sich bereits bei den ersten Versuchen mit Nicotinsäure herausstellte, daß 1,5 mg/kg von dieser eine ähnliche Reaktion der freien Fettsäuren hervorrief wie 3 mg/kg β -Pyridylcarbinol.

In der dritten (C) und vierten (D) Versuchsreihe wurden 3 mg/kg β -Pyridylcarbinol, bzw. 1,5 mg/kg Nicotinsäure in die Pfortader injiziert um zu sehen, ob eine Wirkungsänderung eintritt, wenn die Medikamente die Leber passieren bevor sie zum erstenmal in den großen Kreislauf gelangen.

Tabelle I

Dosis (mg/kg)	rechter Vorhof		Pfortader	
	A	B	C	D
	Versuchsan- zahl β -P.c.	Versuchsan- zahl N.s. .	Versuchsan- zahl β -P.c.	Versuchsan- zahl N.s.
0.75	---	2	---	---
1,50	3	2	---	2
3,00	4	2	3	---
6,00	5	---	---	---

Zusätzliche Untersuchungen:

Bei den ersten Pyruvatbestimmungen bemerkten wir, daß der Überstand im Reagenzglas bei den Proben nach Injektion von

Nicotinsäure oder β -Pyridylcarbinol deutlich gegenüber der Nullperiode vermindert war (siehe Tab.II S.9). Wir nahmen eine Vermehrung der korpuskulären Bestandteile der Blutproben an und führten daraufhin bei allen Versuchen regelmäßige Hämatokritkontrollen durch. Uns erschien eine relative Vermehrung der korpuskulären Bestandteile entweder durch einen Ausstrom von Flüssigkeit aus den Gefäßlumina oder durch eine Einschwemmung von Erythrozyten in das Gefäßgebiet möglich. Wir führten daher bei zwei Schweinen eine Blutvolumenbestimmung nach STEWART und HAMILTON (1932) durch. Außerdem überprüften wir das Verhalten des Hämatokritwertes nach Injektion von β -Pyridylcarbinol bei einem Miniaturschwein vor und nach Splenektomie.

Um einen Vergleich zum Menschen zu bekommen wurde bei zwei gesunden, männlichen Versuchspersonen (26 Jahre/76 kg und 24 Jahre/70 kg) ebenfalls der Hämatokritwert vor und nach Injektion von 200 mg β -Pyridylcarbinol i.v. untersucht.

Tabelle II Überstand im Reagenzglas bei der Pyruvatbestimmung

ver- suchs- nr.	0	30	40	60	120	min
14	5,6	5,65	4,1	4,8	5,4	ml
15	5,35	5,35	4,4	4,9	5,25	ml
16	5,5	5,7	4,7	4,8	5,0	ml

Die Prüfung der Mittelwertdifferenzen auf statistische Signifikanz (p) erfolgte mit dem t-Test für korrelierende Stichproben nach STUDENT (Pseudonym des englischen Statistikers GOSSET).

III. Eigene Untersuchungen

1. Ergebnisse der Versuchsreihe A (siehe Tab. III - XI)

1.1. Glucose (siehe Abb. 1)

Die Glucosewerte fielen innerhalb der ersten fünf Minuten p.i. im Mittel um 7,9 % des Ausgangswertes von $66,9 \pm 8,6$ mg/100 ml auf $61,6 \pm 8,7$ mg/100ml ($n = 12$). Bei den vier Versuchen, bei welchen die Glucose auch innerhalb der ersten drei Minuten p.i. bestimmt wurde, konnte gezeigt werden, daß der Abfall in diesem Zeitabschnitt größer (14,8 %) und signifikant ($p < 0,001$) war (von $68,8 \pm 7,2$ mg/100ml auf $58,5 \pm 6,6$ mg/100ml ; $n = 4$). Nach Schwankungen um den Ausgangswert 10 - 20 Minuten p.i. zeigte sich ein Glucoseanstieg bis zu 10 %. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung war nicht zu erkennen.

Diese und die folgenden Ergebnisse müssen stets unter Berücksichtigung der unter 1.9. dargelegten Hämatokritverschiebungen gewertet werden.

1.2. Pyruvat

Außer bei der Dosis 1,5 mg/kg ($n = 2$), bei der ein Abfall der Pyruvatwerte zu verzeichnen war, stiegen diese 10 Minuten p.i. im Mittel um 20 % ($n = 7$).

1.3. Lactat

Die Lactatwerte stiegen bei allen Dosierungen 10 Minuten p.i. im Mittel um 65 % ($n = 8$). Der Anstieg war bei 6 mg/kg am deutlichsten ausgeprägt. Eine Dosiswirkungsbeziehung ließ sich jedoch nicht nachweisen.

1.4. Insulin (siehe Abb. 2)

Die Insulinwerte schwankten bereits in der Nüchternphase erheblich. Die Schwankungen waren post injectionem stärker ausgeprägt. Der bei der Mittelwertsberechnung resultierende rasche Anstieg des Insulins war bei den Einzelindividuen nicht konstant (bei 3 der 12 Versuche blieben die Werte nach Injektion

von β -Pyridylcarbinol im Streubereich der Bestimmungsmethode). Auffällig war, daß bei den Versuchen mit niedrigem Ausgangswert kein stärkeres Schwanken oder Ansteigen zu verzeichnen war. Der mittlere Anstieg betrug bei 1,5 mg/kg 20 Minuten p.i. 333 % ($n = 3$), bei 3 mg/kg 30 Minuten p.i. 89 % ($n = 4$) und bei 6 mg/kg 20 Minuten p.i. 129 % ($n = 5$; $p = 0,05$). Eine zusätzliche stärkere Schwankung der Einzelbestimmung ergibt sich dadurch, daß unter den Bedingungen dieser Versuche die bei der Blutabnahme zugesetzte Heparinmenge nicht streng konstant gehalten werden konnte, was die radioimmunologische Insulinbestimmung beeinflusst (35,36).

1.5. Triglyceride

Die Triglyceridwerte zeigten eine steigende Tendenz.

1.6. Cholesterin

Unter Berücksichtigung der niedrigen Ausgangswerte und der ungenauen Bestimmungsmethode zeigten die gemessenen Cholesterinwerte keine deutlichen Veränderungen.

1.7. Freie Fettsäuren (siehe Abb.3)

Bei der Dosis 1,5 mg/kg war 10 Minuten p.i. ein deutlicher Abfall von 23,6 % ($n = 3$) der freien Fettsäuren vorhanden, 30 Minuten p.i. bereits ein Rebound von 52 %. Bei der Dosis 3 mg/kg zeigte sich ein Abfall 10 Minuten p.i. von 38,5 % ($n = 3$) und auch 30 Minuten p.i. von 39,1 %. Ein Rebound von 30,4 % war erst 90 Minuten p.i. vorhanden. Bei der Dosis 6 mg/kg fiel der 30 Minutenwert (47,2 %, $n = 2$) nochmals gegenüber dem 10 Minutenwert (20,2 %), um 90 Minuten p.i. einen verstärkten Rebound von 117,7 % zu zeigen. Für einen sicheren Nachweis einer Dosiswirkungszusammenhang war die Versuchsanzahl zu gering.

1.8. Natrium, Kalium und Calcium

Die gemessenen Natrium- und Calciumwerte streuten in engen Grenzen um den Ausgangswert.

Die Kaliumwerte fielen 30 Minuten p.i. gegenüber den Ausgangswerten ab. (Siehe Abb.4)

Bei der Dosis 1,5 mg/kg von 3,8 mval/l auf 3,4 mval/l (n = 3).

Bei der Dosis 3,0 mg/kg von 4,5 mval/l auf 3,5 mval/l (n = 3).

Bei der Dosis 6,0 mg/kg von 3,9 mval/l auf 3,6 mval/l (n = 5).

90 Minuten p.i. waren sie wieder zu den Ausgangswerten zurückgekehrt.

1.9. Hämatokrit (siehe Abb.5)

Der Hämatokritwert stieg bereits 3 Minuten p.i., um 10 Minuten p.i. sein Maximum zu erreichen. 90 Minuten p.i. war er wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt. Die Hämatokritveränderungen waren nicht dosisabhängig.

Mittelwert der Nüchternwerte: $30 \pm 5,5$ Vol.%

Mittelwert 10 Minuten p.i.: 42 ± 5 Vol.% (n = 3, p 0,05).

2. Ergebnisse der Versuchsreihe B (siehe Tab. XII - XVIII)

2.1. Glucose

Innerhalb der ersten fünf Minuten p.i. zeigte sich ein Abfall von 22 %. Danach stieg der Glucosespiegel 10 - 20 Minuten p.i. wieder bis zum Ausgangswert an. Der Mittelwert der Nüchternwerte mit Standardabweichung betrug $71,5 \pm 8,35$ mg/100 ml, der des 5-Minutenwertes $55,7 \pm 6,6$ mg/100 ml ($n = 6$, $p = 0,01$). Auch in dieser Versuchsreihe waren die 3 Minuten p.i. bestimmten Werte deutlich niedriger als die 5-Minutenwerte.

2.2. Pyruvat

Die Pyruvatwerte stiegen 10 Minuten p.i. im Mittel um 58 % ($n = 5$) und erreichten 30 Minuten p.i. wieder den Ausgangswert.

2.3. Lactat

Der Anstieg 10 Minuten p.i. betrug im Mittel 154 % ($n = 4$). Im Vergleich zu Versuchsreihe A zeigten die Pyruvat- und Lactatwerte zwar gleichsinnige, aber wesentlich stärkere Veränderungen.

2.4. Insulin

Die Insulinwerte schwankten bereits in der Nullphase erheblich. Der wellenförmige Verlauf schien nach der Injektion eher stärker zu sein. Ein ausgeprägter Anstieg wie in Versuchsreihe A ließ sich nicht nachweisen.

2.5. Triglyceride

Bei den gemessenen Triglyceridwerten fanden sich keine wesentlichen Veränderungen.

2.6. Cholesterin

Die gemessenen Cholesterinwerte zeigten keine gerichteten Veränderungen.

2.7. Freie Fettsäuren

Das einheitliche Verhalten der freien Fettsäuren zeigte sich im deutlichen Abfall 10 Minuten p.i. im Mittel von 0,553 mval/l auf 0,353 mval/l und dem Rebound 90 Minuten p.i. auf 0,792 mval/l ($n = 6$). Eine Dosiswirkungsbeziehung war nicht sicher

erkennbar. Die bei einem Versuch länger durchgeführten Bestimmungen ergaben, daß das durch den Rebound erreichte Plateau sogar bis 315 Minuten p.i. anhielt.

2.8. Natrium und Kalium

Die gemessenen Natriumwerte zeigten keine eindeutigen Veränderungen.

Die Kaliumwerte zeigten 30 Minuten p.i. einen Abfall, im Mittel von 3,9 mval/l auf 3,3 mval/l ($n = 3$).

2.9. Hämatokrit

Der Hämatokritwert zeigte das schon bei 1,9. beschriebene Verhalten.

Mittelwert der Nüchternwerte: $32,6 \pm 4,6$ Vol.%

Mittelwert 10 Minuten p.i.: $45 \pm 2,6$ Vol.% ($n = 3$, $p = 0,5$).

Bei einem Versuch wurde auch das Gesamt-Eiweiß bestimmt. Es kam zu einem Anstieg 10 Minuten p.i. von 7,6 g/100 ml auf 7,9 g/100 ml.

3. Ergebnisse der Versuchsreihen C und D (Medikamentinjektion in die Pfortader; siehe Tab. XIX - XXII)

3.1. Glucose

Die Glucosespiegel verhielten sich sowohl bei β -Pyridylcarbinol als auch bei Nicotinsäure ähnlich wie bei den Versuchen mit Injektion in den rechten Vorhof. Bei allen drei Versuchen mit β -Pyridylcarbinol war fünf Minuten p.i. jedoch kein Abfall mehr zu sehen. Der bei einem Versuch bestimmte 2-Minutenwert zeigte den Abfall deutlich.

Bei der Betrachtung sämtlicher Ergebnisse der Glucosebestimmung kann man annehmen, daß die 5-Minutenwerte meist nicht mehr mit dem Abfall selbst, sondern bereits mit dem darauffolgenden Anstieg zusammenfielen.

3.2. Pyruvat

Ein Anstieg der Pyruvatwerte 10 Minuten p.i. konnte nicht gefunden werden (allerdings $n = 2$).

3.3. Lactat

Die Lactatbestimmung wurde bei diesen beiden Versuchsreihen nicht durchgeführt.

3.4. Insulin

Es wurde nur bei einem Versuch mit β -Pyridylcarbinol Insulin bestimmt. Dabei fand sich wie bei 1.4. ein rascher Anstieg um 517 % 10 Minuten p.i.

3.5. Triglyceride

Die gemessenen Triglyceridwerte wiesen keine eindeutigen Veränderungen auf.

3.6. Cholesterin

Die gemessenen Cholesterinwerte ließen keine einheitlichen Veränderungen erkennen.

3.7. Freie Fettsäuren

Die freien Fettsäuren verhielten sich wie bei den Versuchen mit Injektion in den rechten Vorhof bei gleicher Dosierung.

3.8. Natrium, Kalium und Calcium

Die Natrium- und Calciumwerte streuten in engen Grenzen um die Ausgangswerte.

Das Absinken der Kaliumkonzentration (bei drei der vier Versuche um 0,2 mval/l) war nicht so ausgeprägt wie bei den Versuchsreihen A und B.

3.9. Hämatokrit

Der Hämatokritwert zeigte wieder das unter 1.9. und 2.9. beschriebene Verhalten.

Mittelwert der Nüchterwerte: $27 \pm 6,4$ Vol.%

Mittelwert 10 Minuten p.i.: $36 \pm 2,2$ Vol.% ($n = 3$; $p = 0,5$).

Eine vorherige Passage der Medikamente durch die Leber ließ bei der kleinen Versuchsanzahl keine nachweislichen Unterschiede gegenüber der direkten Injektion in den rechten Vorhof erkennen.

4. Ergebnisse der zusätzlichen Untersuchungen

4.1.

Die bei einem Miniaturschwein (70 kg) mit T 1824 Evans Blue durchgeführten Plasmavolumenbestimmungen mit der Indikatorverdünnungsmethode nach STEWART und HAMILTON (1932) ergaben einmal 2470 ml und sechs Tage später 2140 ml. Nach der Injektion von 3 mg/kg β -Pyridylcarbinol fand sich jedoch keine Abweichung der exponentiellen Eliminationskurve der Farbstoffkonzentration.

4.2.

Bei der Splenektomie konnten wir während der Operation kurz nach Injektion von 3 mg/kg β -Pyridylcarbinol eine deutliche Volumenabnahme der freigelegten Milz und feine Einziehungen an der vorher glatten Oberfläche beobachten. Die Hämatokritbestimmungen zeigten vor der Splenektomie 3 Minuten p.i. von 6 mg/kg β -Pyridylcarbinol bereits einen Anstieg, der 10 Minuten p.i. seinen Gipfel erreichte (15,2 % , n = 2). Die nach der Splenektomie durchgeführten Versuche (n = 3) ergaben keine Verschiebungen mehr des Hämatokritwertes (siehe Tab. XXIII - XXIV und Abb. 6 und 7).

4.3.

Bei zwei gesunden, männlichen Versuchspersonen sank der Hämatokritwert 10 Minuten p.i. von 200 mg β -Pyridylcarbinol i.v. um 1,2 % und 4,5%. (siehe Tab. XXV).

IV. Übersicht über bisherige Untersuchungen (Literaturübersicht)

Der geringe Abfall der Blutglucose unmittelbar nach Injektion von β -Pyridylcarbinol oder Nicotinsäure konnte auch am Menschen gezeigt werden (37). Wurde zuvor durch Glucosedauerinfusion ein steady state erreicht, war kein Abfall, sondern ein Anstieg der Glucose vorhanden. Die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels im Sinne einer verschlechterten Glucosetoleranz (7, 10, 11, 26, 42, 43, 44, 45, 55, 68) ist auch durch eine Wirkung der Nicotinsäure über den Insulinhaushalt möglich (40, 42, 55, 62, 69). Der Wirkungsmechanismus von β -Pyridylcarbinol bzw. Nicotinsäure auf die Insulinsekretion ist noch unklar. Untersuchungen an isolierten Pankreasinseln ergaben keine Steigerung der Insulinsekretion bei Zusatz von Nicotinsäure (33). Dagegen fand sich eine Verminderung des Pankreasinsulins nach β -Pyridylcarbinolvorbehandlung bei gefütterten Ratten (62).

Ein Anstieg der Pyruvat- und Lactatkonzentration nach Nicotinsäureinjektion als Ausdruck einer gesteigerten Glykogenolyse (5) läßt sich ähnlich interpretieren wie die Befunde von ROOT und ASHMORE (1964), sowie PAUL und Mitarb. (1966), die nachgewiesen haben, daß unter Nicotinsäure der respiratorische Quotient zunimmt und die Oxydation ^{14}C - markierter Glucose gesteigert wird.

CARLSON (1962) konnte erstmals einen Abfall der freien Fettsäuren im Serum nach Nicotinsäureapplikation nachweisen. Ebenso verhinderte sie die durch körperliche Belastung oder durch Katecholamine induzierte Mobilisation der freien Fettsäuren aus dem Gewebe (16, 17, 18). Die Hydrolyse der Triglyceride wird durch drei ineinandergreifende Enzymkomplexe gesteuert:

1. Die Adenylcyclase mit ATP als Substrat.
2. Die Phosphodiesterase mit zyklischem 3'-5'-AMP als Substrat.
3. Eine hormonempfindliche Lipase mit Triglycerid als Substrat und zyklischem 3'-5'-AMP als Stimulus (31).

Daraus folgt, daß eine Verminderung des zyklischen 3'-5'-AMP-Spiegels eine verminderte Ausschüttung der freien Fettsäuren

bewirkt. Durch Versuche an isolierten Fettzellen wird als Wirkungsmechanismus eine direkte Hemmung des zyklischen 3'-5'-AMP durch Nicotinsäure angenommen (15). Untersuchungen von HOLLMANN (1971) weisen jedoch auf eine Hemmung der Adenylcyclase hin (31).

PEREIRA (1967) fand, daß bei einmaliger intravenöser Injektion von Nicotinsäure bei Hunden dem Abfall der freien Fettsäuren ein Anstieg über die Ausgangswerte folgte. Dieser Rebound-Effekt, von CARLSON schon früher beim Menschen und auch bei Langzeitversuchen beobachtet (18,19), wurde wiederholt bestätigt (8, 13,27,40,49). Führt man den Rebound der freien Fettsäuren auf eine sekundäre Stimulation der Lipolyse zurück, so ist ursächlich nach den tierexperimentellen Befunden von PEREIRA (1967) eine sekundäre Sekretionssteigerung des HVL - Adrenalsystems in Betracht zu ziehen. So vermag nach MICHAELIS (1970) eine geringe Steigerung der Glucocorticoidsekretion das lipolytische System im Fettgewebe für die Wirkung anderer die Lipolyse stimulierenden Hormone zu sensibilisieren (40). Außerdem konnte er zeigen, daß das Ausmaß des FFS - Rebounds in negativer Relation zur Stimulierbarkeit der ILA steht.

Nach AMMON (1969) zwingt ein vermindertes Angebot von freien Fettsäuren Organe wie Leber und Skelettmuskulatur, die unter physiologischen Bedingungen einen größeren Teil ihres Energiebedarfs aus der Oxydation von Fettsäuren decken, kompensatorisch zu einer verstärkten Glykogenolyse (5). Er konnte auch zeigen, daß die Nicotinsäure die Steigerung der Glykogenolyse nicht über eine katecholaminwirkung, sondern über eine Senkung der freien Fettsäurekonzentration im Blut bewirkt (6).

V. Diskussion

Eine Beeinflussung der Werte durch den Stress der Blutabnahmen braucht nicht angenommen zu werden, da die Stoffwechselparameter während der 30-minütigen Nullperiode konstant blieben. Die Injektion von β -Pyridylcarbinol oder Nicotinsäure bewirkte meist keinerlei auffallende motorische Reaktionen. Es war lediglich ein geringer Flush am ganzen Körper und ein Pulsfrequenzanstieg von 20 - 30 % zu beobachten. Letzteres konnte durch EKG-Schreibungen vor und nach Injektion objektiviert werden.

Als wesentlicher Unterschied zu Befunden am Menschen kommt es nach intravenöser Verabreichung von β -Pyridylcarbinol oder Nicotinsäure beim Miniaturschwein zu einem konstanten und raschen Anstieg des Hämatokrits. Wie die Versuche nach Milzexstirpation zeigen, beruht dieser Effekt hauptsächlich auf einer Milzentspeicherung. Die Entleerung der Milzdepots bei Tieren mit einer Speichermilz (z.B. auch beim Hund) erfolgt durch einen plötzlichen Blutdruckanstieg oder eine Reizung des Sympathikus über eine Kontraktion der glatten Muskulatur der Kapsel, der Trabekel und der Arterien. Ob dieser Effekt von β -Pyridylcarbinol bzw. Nicotinsäure im Sinne einer Katecholaminfreisetzung interpretiert werden kann, kann noch nicht sicher entschieden werden. Zwar spräche auch der Pulsfrequenzanstieg für eine katecholaminartige Wirkung, jedoch konnte AMMON (1969) zeigen, daß die Nicotinsäure nicht über eine Katecholaminwirkung die Steigerung der Glykogenolyse bewirkt (6). Auch lassen sich der Plasmainsulinanstieg und Kaliumabfall damit nicht erklären. Dieser Hämatokritanstieg muß bei Versuchstieren mit einer Speichermilz bei Bestimmungen aus Vollblut, z.B. der Glucose (Vortäuschung eines Abfalls), berücksichtigt werden.

Dadurch und da die gefundenen Veränderungen zu gering und nicht einheitlich waren, läßt sich die Beeinflussung des Glucosestoffwechsels durch unsere Versuche nicht einordnen. Als vorläufige

Schlußbetrachtung über den Einsatz von β -Pyridylcarbinol folgert ZÖLLNER (1971), daß auch Patienten mit einem Magengeschwür in der Anamnese, mit einem latenten oder manifesten Diabetes mellitus und mit einem geringen Leberparenchymschaden mit β -Pyridylcarbinol behandelt werden können, wenn eine prophylaktische Behandlung mit Antacida, eine Überwachung des kohlenhydratstoffwechsels und der Leberfunktionsproben durchgeführt werden (71).

Die übrigen Parameter zeigen ein ähnliches Verhalten wie beim Menschen (37). Ganz besonders trifft dies für die freien Fettsäuren zu, die einen raschen und deutlichen Abfall und spätestens ab der 30. Minute einen ausgeprägten Rebound-Effekt zeigen. Bezüglich des Ausmaßes und der Dauer der Senkung der freien Fettsäuren und der Stärke des Rebound-Effekts konnten wir eine Dosiswirkungsbeziehung, wie auch andere Untersucher (8,47,61), wahrscheinlich machen.

Wie bereits ausgeführt, ist der bei der Mittelwertberechnung resultierende starke Plasmainsulinanstieg nicht bei allen Versuchen deutlich nachzuweisen. Ein Doppelversuch an einem Miniaturschwein ergab keinen Hinweis, daß das Verhalten des Plasmainsulins für das Einzelindividuum spezifisch sei. Entsprechendes gilt auch für die Bestimmung am Menschen (21,37). Als Ursache für den Insulinanstieg scheidet der Anstieg der Blutglucose aus, da er zu gering ist und zeitlich dem Insulinabstieg nachhinkt. Die Raschheit des mittleren Insulinanstiegs erinnert an das Insulinspiegelverhalten nach intravenöser Applikation von Sulfonylharnstoffen (70), sodaß an einen, wahrscheinlich indirekten betazytotropen Effekt gedacht werden muß. Inwieweit der mittlere Insulinspiegelanstieg beim Miniaturschwein durch das Alter, die Futterzusammensetzung oder die Adipositas der Tiere mitbedingt ist, kann auf Grund der vorliegenden Daten nicht entschieden werden. Injiziert man β -Pyridylcarbinol beim Menschen während einer Glucoseinfusion, so kommt es zu ähnlich raschen und starken Insulinspiegelanstiegen (37). Dabei fällt auf, daß die starken Insulinanstiege immer mit hohen Ausgangswerten

korreliert sind. Möglicherweise vermag β -Pyridylcarbinol, bzw. Nicotinsäure nur die bereits verstärkt aktive Betazelle zusätzlich zu stimulieren.

Wie beim Menschen kommt es auch beim Miniaturschwein nach Applikation von β -Pyridylcarbinol bzw. Nicotinsäure zu einem Abfall des Plasmakaliums. Da es sich dabei nicht um eine vermehrte renale Exkretion handelt (12,38), kommen ursächlich am ehesten Umverteilungen zwischen Intra- und Extrazellulärraum in Frage. Dafür spricht auch, daß der Kaliumabfall bereits ab der 30. Minute eine deutliche Tendenz zur Normalisierung zeigt. Ein Einfluß der starken Hämatokritveränderungen (Milzerythrozyten) auf das Plasmakalium ist unwahrscheinlich, da diese beim Menschen fehlen.

VI. Zusammenfassung

Es wurden zwölf Versuche mit Injektion von 1,5 mg/kg, 3 mg/kg bzw. 6 mg/kg β -Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof und sechs Versuche mit Injektion von 0,75 mg/kg, 1,5 mg/kg bzw. 3 mg/kg Nicotinsäure in den rechten Vorhof durchgeführt; außerdem drei Versuche mit Injektion von 3 mg/kg β -Pyridylcarbinol und zwei Versuche mit Injektion von 1,5 mg/kg Nicotinsäure in die Pfortader.

Am auffälligsten war bei allen Versuchen der rasche und konstante Hämatokritanstieg, der durch eine Entspeicherung der Milz zustande kam. Ein Einfluß auf sämtliche andere aus dem Blut bestimmte Stoffwechselfparameter muß berücksichtigt werden. Die Blutglucose zeigte nach einem anfänglichen Abfall einen leichten Anstieg über die Ausgangswerte. Die Pyruvat- und Lactatwerte reagierten mit einem deutlichen Anstieg. Auch die Insulinausschüttung war verstärkt, während die Triglycerid- und Cholesterinwerte keine Beeinflussung zeigten. Die freien Fettsäuren zeigten einen starken Abfall mit einem nachfolgenden Rebound-Effekt. Einzig bei diesem Stoffwechselfparameter konnte eine Dosiswirkungsbeziehung wahrscheinlich gemacht werden. Bei den Elektrolyten fiel nur der Plasmakaliumabfall auf. Eine vorherige Passage der Medikamente durch die Leber ließ bei der kleinen Versuchszahl keine nachweislichen Unterschiede gegenüber der direkten Injektion in den rechten Vorhof erkennen (teilweise scheint es zu einer gewissen Abschwächung der Wirkung zu kommen).

VII. Literaturverzeichnis

1. Alesker E.M.:
Influence of nicotinic acid on diabetes mellitus.
Ter. Arkh. 20 , 62 (1948)
2. Altschul R.:
Die Beeinflussung des Blutcholesterinspiegels und der
experimentellen Atherosklerose durch Nicotinsäure.
Z. Kreisl.-Forschung 45 , 573 - 576 (1956)
3. Altschul R., Hoffer A., Stephen J.D.:
Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man.
Archs. Biochem. Biophys. 54 , 558 - 559 (1955)
4. Altschul R., Smart T.A.:
Influence of nicotinic acid on starvation hypercholester-
emia in rabbits.
Metabolism 10 , 231 - 237 (1961)
5. Ammon H.P.T., Estler C.-J.:
Untersuchungen zum Mechanismus der glykogenolytischen
Wirkung von Nikotinsäure.
Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharm. 264 , 214 (1969)
6. Ammon H.P.T., Estler C.-J.:
Der Einfluß einer Lipolysehemmung durch Nikotinsäure auf den
glykolytischen Kohlenhydratabbau in Leber und Skelettmuskel.
Med. und Ernährung 10 , 161 - 163 (1969)
7. Baggenstoss A.H., Christensen N.A., Berge K.G., Baldus W.P.,
Spiekerman R.E., Ellefson R.D.:
Fine structural changes in the liver in hypercholesteremic
patients receiving longterm nicotinic acid therapy.
Mayo Clin. Proc. 42 , 385 - 399 (1967)

8. Bailey D.M., Wood D., Johnson R.E., Mc Auliff J.P., Bradford J.C., Arnold A.:
Lowering of serum lipid levels by 'masked' nicotinic acid derivatives.
J. Med. Chem. 15 , 344 - 348 (1972)
9. Belier F.K., Sellin D.:
Probleme bei der Behandlung mit Antikoagulantien und Fibrinolytika.
Arzneimittel - Forsch. 4 , 758 - 762 (1962)
10. Berge K.G., Achor R.W.P., Christensen N.A., Mason H.L., Barker N.W.:
Hypercholesteremia and nicotinic acid.
Amer. J. Med. 31 , 24 - 36 (1961)
11. Berge K.G., Malnor G.D.:
In: Altschul R.: Niacin in vascular disorders and hyperlipemia.
Springfield, USA, Charles Thomas (1964)
12. von Berlepsch A., Gey K.F., Hrubesova H.:
Urinary excretion of electrolytes after the administration of B-pyridylcarbinol to rats.
In: Metabolic effects of nicotinic acid and its derivatives, p. 1059
Bern, Schweiz: H. Huber Publishers (1971)
13. Brattsand R., Lindstroem E.:
Atheroskleros - nikotinsyraterapi
In: Svenska Lakartidningen 68 , 1776 - 1782 (1971)
14. Büber V., Felber J.-P., Vanotti A.:
Verbesserung der oralen Glucosetoleranz durch akute medikamentöse Verminderung der freien Fettsäuren im Plasma.
Schweiz. med. Wschr. 58 , 711 - 713 (1968)

15. Butcher R.W., Baird C.E., Sutherland E.W.:
Effects of lipolytic substances on adenosine 3'-5'-mono-phosphate levels in isolated fat cells.
J. biol. Chem. 243 , 1705 - 1712 (1968)
16. Carlson L.A.:
Studies on the effect of nicotinic acid on the catecholamine stimulated lipolysis in adipose tissue in vitro.
Acta Med. Scand. 173 , 719 - 722 (1963)
17. Carlson L.A., Havel R.J., Ekelund L.G., Holmgren A.:
Effect of nicotinic acid on the turnover rate and oxidation of the free fatty acids of the plasma in man during exercise.
Metabolism 12.9 , 837 - 845 (1963)
18. Carlson L.A., Orö L.:
The effect of nicotinic acid on the plasma free fatty acids: demonstration of a metabolic type of sympathicolysis.
Acta Med. Scand. 172 , 641 - 645 (1962)
19. Carlson L.A., Orö L.:
J. Atherosclerosis Res. 5 , 436 (1965)
20. Carlson L.A., Orö L., Ostman J.:
Effect of a single dose of nicotinic acid on plasma lipids in patients with hyperlipoproteinemia.
Acta Med. Scand. 183 , 457 - 465 (1968)
21. Carlson L.A., Ostman J.:
Inhibition of the mobilisation of free fatty acids from adipose tissue in diabetes.
II. Effect of nicotinic acid and acetylsalicylate on blood glucose in human diabetics.
Acta Med. Scand. 178 , 71 - 79 (1965)

22. Dahme E., Kalich J., Kaiser E., Freytag v. Loringhofen K., Stavron D.:
Studie zur Arteriosklerosegenese beim Hanford-Miniaturschwein unter normalen und experimentellen Bedingungen. Atherosclerosis 14 , 153 (1971)
23. Deutsch E., Geyer G.:
Laboratoriumsdiagnostik.
Berlin, A. Steinkopf-Verlag (1969)
24. Friedrich G.:
Schweine als Versuchstiere in der humanmedizinischen Forschung.
Dtsch. Gesundh. - Wes. 23 , 1143 (1968)
25. Gaut Z.N., Solomon H.M., Miller O.N.:
The influence of antilipemic doses of nicotinic acid on carbohydrate tolerance and plasma insulin levels in man. In: Metabolic effects of nicotinic acid and its derivatives, p. 923
Bern, Schweiz: H. Huber Publishers (1971)
26. Gaut Z.N., Taylor W.J.R.:
Effects of large doses of nicotinyl alcohol on serum lipid levels and carbohydrate tolerance.
J. clin. Pharmacol. 8 , 370 - 376 (1968)
27. Gross R.C., Carlson L.A.:
Metabolic effects of nicotinic acid in acute insulin deficiency in the rat.
Diabetes 17 , 353 - 361 (1968)
28. Hales C.N., Randle P.J.:
Immunoassay of insulin by isotope dilution.
Biochem. J. 84 , 79 (1962)

29. Hales C.N., Randle P.J.:
Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate.
Biochem. J. 88 , 137 (1963)
30. Handler P.:
Metabolism of nicotinic acid and the pyridine nucleotids.
In: Proceedings of the Fourth International Congress of
Biochemistry 11 , Vitamin Metabolism (Umbreit W., Molitor
H., eds.) Pergamon Press, Ltd., Oxford 39 - 49 (1960)
31. Hollmann M., Kettl H., Weinges K.F.:
Investigations on the influence of nicotinic acid on
lipolysis in isolated fat cells of rats.
Horm. Metab. Res. 3 , 103 - 109 (1971)
32. Imhof P., Imhof M., Eichenberger E., Lauener H.:
Über die Aktivierung der Fibrinolyse durch Verabreichung
von Nicotinsäure.
Schweiz. med. Wschr. 83 , 736 - 751 (1959)
33. Löffler G., Trautschold J.:
Influence of nicotinic acid on insulin secretion in vivo
and in vitro.
In: Metabolic effects of nicotinic acid and its derivatives,
p. 933
Bern, Schweiz: H. Huber Publishers (1971)
34. Magee D.F., Hong S.S.:
Studies on pancreatic physiology in pigs.
In: Swine in biomedical research, p. 109
Seattle, USA, Frayn Printing Co. (1966)
35. Marshall M., Lydtin H., Krawietz W., Hagen R., Schuckert G.,
Hess H., Zöllner N.:
Das Miniaturschwein als Versuchstier in der experimentellen
Medizin.
Res. exp. Med. 157 , 300 (1972)

36. Marshall M., Schuckert G., Sprandel U., Zöllner N.:
Zirkadiane Schwankung von Plasmaglukose und Insulin
beim jungen Miniaturschwein.
Zentralbl. Vet. Med. 20, 382 (1973)
37. Marshall M., Zöllner N.:
Wirkung von β -Pyridylcarbinol auf Glucose- und Insulin-
spiegel unter Glucosedauerinfusion.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 76, 403 (1970)
38. Marshall M., Zöllner N.:
Excretion of water, electrolytes and glucose in man
treated with β -Pyridylcarbinol.
In: Metabolic effects of nicotinic acid and its derivatives,
p. 1063
Bern, Schweiz: H. Huber Publishers (1971)
39. Merrill J.M.:
Effect of nicotinic acid on the incorporation of radio-
carbon into cholesterol.
Circul. Res. 6, 482 - 484 (1958)
40. Michaelis D., Hahn H.J., Michael R., Schaefer H., Knospe S.,
Jutzi E., Wulfert P.:
Effekte der intravenösen Nikotinsäureinfusion auf Substrat-,
Metabolit- und Hormonkonzentrationen im Blut beim juvenil-
manifestierten Diabetes mellitus.
Diabetologia 6, 550 - 557 (1970)
41. Miettinen T.A., Taskinen M.-R., Pelkonen R., Nikkilä E.A.:
Glucose tolerance and plasma insulin in man during acute
and chronic administration of nicotinic acid.
Acta Med. Scand. 186, 247 - 253 (1969)
42. Molnar G.D., Berge K.G., Rosevear J.W., McGuckin W.F.,
Achor H.W.P.:
The effect of nicotinic acid in diabetes mellitus.
Metabolism 13, 181 - 190 (1964)

43. Parsons W.B.,jr.:
Treatment of hypercholesteremia by nicotinic acid.
Arch. intern. Med. 107 , 639 - 652 (1961)
44. Parsons W.B.,jr.:
Use of nicotinic acid to reduce serum lipid levels.
J. Amer. Geriatr. Soci. 10 , 850 - 864 (1962)
45. Parsons W.B.,jr.:
Use of nicotinic acid to reduce serum cholesterol
and remove tissue cholesterol.
J. South - med. Ass. 56 , 427 - 433 (1963)
46. Paul P.,Issekutz B.,jr.,Miller H.I.:
Am. J. Physiol. 211 , 1313 (1966)
47. Pereira J.N.:
The plasma free fatty acid rebound induced by nicotinic acid
J. Lipid Res. 8 , 239 - 244 (1967)
48. Petrack B.,Greengard P.,Craston A.,Kalinsky H.J.:
Nicotinamid deaminase in rat liver and the biosynthesis
of NAD.
Biochem. biophys. Res. commun. 13 , 472 - 477 (1963)
49. Pinter E.J.,Pattee C.J.:
Biphasic nature of blood glucose and free fatty acid changes
following intravenous nicotinic acid in man.
J. clin. Endocr. 27 , 440 (1967)
50. Press J.,Handler P.:
Biosynthesis of diphosphopyridine nucleotide.
II.Enzymatic aspects.
J. biol. Chem. 233 , 493 - 500 (1958)
51. Quinn G.P.,Greengard P.:
The pathway for the biosynthesis of N-methyl-4-pyridone-3-
carboxamid.
Archs. Biochem. Biophys. 115 , 146 - 152 (1966)

52. Raaflaub J.:
Experientia (Basel) 22, 258 (1966)
53. De Ritter :
Drug Stand 28, 33 (1960)
54. Root M., Ashmore J.:
Arch. exp. Path. u. Pharmac. 248, 117 (1964)
55. Rossenbeck H.G., Böhle E.:
Über Änderungen des Insulinbedarfs bei Diabetikern unter
Behandlung mit β -Pyridylcarbinol.
Med. Welt 17, 860 (1966)
56. Sandritter W., Beutz W., Schlüter G., Kleinschmitt A.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Thrombosepro-
phylaxe mit Nicotinsäure und Heparin.
Med. Welt 31, 1613 - 1619 (1962)
57. Schmidt F.H.:
Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und Harn-
zucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen
mit klassischen Methoden.
Internist 4, 554 (1963)
58. Schön H.:
Effect of nicotinic acid on the cholesterol contents of
rat - livers.
Nature (London) 182, 534 (1958)
59. Schön H., Zeller W., Henning N.:
Untersuchungen zur Behandlung der endogenen Hyperlipopro-
teidämie mit β -Pyridylcarbinol.
Klin. Wschr. 41, 1108 - 1109 (1963)
60. Schreiber F.-K.:
Zur Frage der Nicotinsäure - Nebenwirkungen.
klin. Wschr. 42, 1070 - 1073 (1964)

61. Simek J., Lejsek K.M., Elka J.:
Effect of nicotinic acid on the level of serum and liver lipids after partial hepatectomy.
Sborn. vet. prac. lek. fak. Karlov Univ. (Suppl.)
Czechoslovakia 12 , 271 - 277 (1969)
62. Stauffacher W., Assan R., Gey K.F., Renold A.E.:
Effects of β -pyridylcarbinol on levels of immunoreactive insulin in pancreas and blood of intact rats.
In: Metabolic effects of nicotinic acid and its derivatives,
p. 931
Bern, Schweiz: H. Huber Publishers (1971)
63. Strohmeier G.:
Ernährung.
In: Klinische Pathophysiologie S. 230
Stuttgart, Georg Thieme Verlag (1973)
64. Strumia M.M., u.a.:
Amer. J. Clin. Path. 24 , 1016 (1954)
65. Weitzel G.P., Wahl P., Buddecke E.:
Antiatherosklerotische Wirkung von Vitamin A - Verbindungen, Nicotinsäure, β -Pyridylcarbinol - Verbindungen und Arachidonsäure.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 327 , 109 - 127 (1962)
66. Zeller W., Schön H., Wüst H., Anders U., Ammon H.P.T.:
Untersuchungen über die Behandlung der hyperlipämischen Atherosklerose und der Leberepithelverfettung mit β -Pyridylcarbinol.
Klin. Wschr. 17 , 1022 - 1028 (1966)
67. Zöllner N., Eberhagen D.:
Untersuchungen und Bestimmungen der Lipide im Blut.
Berlin, Springer - Verlag (1965)

68. Zöllner N.,Gudenzi M.:
Behandlung der Hypercholesterinämie mit Beta-Pyridylcarbinol.
Med. Klin. 50 , 1996 - 2001 (1966)
51 , 2036 - 2040 (1966)
69. Zöllner N.,Marshall M.:
Effect of β -pyridylcarbinol on plasma insulin in man.
in: Metabolic effects of nicotinic acid and its derivatives,
p. 902
Bern, Schweiz: H. Huber Publishers (1971)
70. Zöllner N.,Marshall M.,Dörfler H.,Wolfram G.:
Arterielle Insulinspiegel nach intravenöser Zufuhr eines
Sulfonylharnstoffderivates.
Z. ges. exp. Med. 153 , 269 (1970)
71. Zöllner N.,Schmidt-Garve H.J.,Wolfram G.:
Behandlung der Hypercholesterinämie mit Beta-Pyridylcarbinol.
III.Erfolge einer fünfjährigen Dauerbehandlung.
Med. Klin. 66 , 474 - 484 (1971)
72. Zöllner N.,Wernicke G.:
A comparative study of the hypercholesteremic effect of
nicotinic acid and some compounds related to it.
6. Internat. Kongr. for Gerontology, Copenhagen 16.8 (1963)

VIII.Tabellen und Abbildungen

Tabelle III Injektion von 1,5 mg/kg β -Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

Versuchsnr.:	11	12	27	$\bar{x}$
min		Glucose(mg/100 ml)		
0	71,5	56,5	59,0	62,3
30	71,0	47,5	59,0	59,2
31			56,0	
32			53,0	
33			56,0	
35	62,0	53,5	53,0	56,2
40	73,0	58,5	63,0	64,8
50	65,5	58,0	69,0	64,2
60	69,0	62,0	71,5	67,5
70	71,0	62,0		
80	72,5	60,5		
90	75,0	61,5	63,5	66,7
120	81,5	63,0	65,0	69,8
150	80,0	61,5		
180	85,0	60,5		
		Pyruvat(mg/100 ml)		
0	0,605	0,516		0,561
30	0,723	0,488		0,605
40	0,730	0,144		0,437
60	0,320	0,475		0,398
120	0,778	0,434		0,606
180	0,922	0,434		0,678
		Lactat(mg/100 ml)		
0	5,6	11,0		8,3
30	13,6	6,1		9,8
40	13,8	7,3		10,6
60	5,0	6,1		5,6
120	5,9	6,9		6,4
180	5,4	6,8		6,1

Tabelle IV Injektion von 1,5 mg/kg L-Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	11	12	27	$\bar{x}$
min		Insulin(μ E/ml)		
0	16,5	25,5	43,5	28,5
30	14,5	84,0	124,0	74,2
35	17,5	395,0	73,5	162,0
40	24,5	104,0	52,0	60,2
50	15,5	425,0	225,0	221,8
60	13,5	54,0	141,5	69,7
70	17,5	420,0	191,0	209,5
80	15,0		310,0	
90	29,5		390,0	
120	15,0	39,5	70,5	41,7
180	16,0		192,0	
		Triglyceride(mg/100 ml)		
0	38,7	27,2		32,9
30	35,8	35,0		35,4
40	48,7	26,5		37,6
60	43,0	35,8		39,4
120	44,5	28,6		36,5
180	41,5	33,0		37,2
		Cholesterin(mg/100 ml)		
0	40	80		60
30	42	85		63
40	33	75		54
60	45	75		60
120	110	75		92
180	110	70		90
		Freie Fettsäuren(mval/l)		
0	0,246	0,381	0,490	0,372
30	0,271	0,459	0,542	0,424
40	0,168	0,378	0,426	0,324
60	0,532	0,656	0,748	0,645
120	0,525	0,780	0,763	0,689
180	0,543	0,734		

Tabelle V Injektion von 1,5 mg/kg β -Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	11	12	27	$\bar{x}$
min		Natrium(mval/l)		
0			142	
30			142	
40			144	
60			140	
		Kalium(mval/l)		
0	4,0	3,4	4,0	3,8
30	4,1	3,5	3,8	3,8
40	3,4	3,5	4,2	3,7
60	3,5	3,0	3,7	3,4
120	4,1	3,3	4,0	3,8
180	3,5	3,6		
		Calcium(mg/100 ml)		
0	12,5	10,6		11,5
30	11,3	10,3		10,8
40	12,1	10,3		11,2
60	10,7	10,2		10,5
120	12,4	10,5		11,4
180	12,1	9,9		11,0
		Hämatokrit(Vol. %)		
0			30,5	
30			29,0	
32			29,0	
33			35,0	
40			37,0	
60			30,5	

Tabelle VI Injektion von 3,0 mg/kg β -Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	13	14	23	37	$\bar{x}$
min		Glucose(mg/100 ml)			
0	69,0	61,5	70,5	79,5	70,1
30	71,0	68,5	70,0	81,0	72,6
31			68,5	68,0	
32			58,5	70,0	
33				82,0	
35	56,0	62,5	62,5	79,5	65,1
40	67,0	66,0	87,5	79,5	75,0
50	66,5	63,5	100,0		<u>76,6</u>
60	66,0	61,5	93,0		73,5
70	63,0	63,0			
80	75,5	63,0			
90	80,0	67,5	72,0		73,2
120	81,0	71,0	74,0		75,3
150	79,0	74,0			
180	80,0				
		Pyruvat(mg/100 ml)			
0	0,633	0,426			0,529
30	0,536	0,578			0,557
40	0,744	0,861			0,802
60	0,605	0,778			0,691
120	0,489	0,703			0,596
		Lactat(mg/100 ml)			
0	9,5	3,3			6,4
30	11,2	2,2			6,7
40	13,3	3,3			8,3
60	10,9	5,7			8,3
120	11,5	2,7			7,1

Tabelle VII Injektion von 3,0 mg/kg β -Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	13	14	23	37	$\bar{x}$
min		Insulin(μ E/ml)			
0	240	32	20	41	83,2
30	27	39	15	42	30,8
31			16	53	
32			15	63	
33				40	
35	165	55	16	61	72,0
40	36	103	19	89	62,0
50	47	130	20i		<u>66,0</u>
60	250	53	22		108,0
90	240	66			
120	27	70			
150	260	230			
		Triglyceride(mg/100 ml)			
0	28,6				
30	25,8				
40	20,8				
60	24,4				
120	25,8				
180	25,8				
		Cholesterin(mg/100 ml)			
0	75	70	70		72
30	80	60	210		117
40	75	60	70		68
60	75	60	60		63
120	75	55	60		63
		Freie Fettsäuren(mval/l)			
0	0,501	0,432	0,547		0,490
30	0,544	0,449	0,618		0,537
40	0,275	0,343	0,371		0,330
60	0,342	0,305	0,335		0,327
120	0,748	0,648	0,671		0,701

Tabelle VIII Injektion von 3,0 mg/kg β -Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	13	14	23	$\bar{x}$
min		Natrium(mval/l)		
0		145	135	140
30		147	138	143
40		138	149	144
60		145	141	143
120		145	138	142
		Kalium(mval/l)		
0	3,5	3,9	6,6	4,7
30	3,5	4,0	6,1	4,5
40	3,0	3,4	5,0	3,8
60	3,3	3,6	3,7	3,5
120	3,6	3,6	4,6	3,9
		Calcium(mg/100 ml)		
0	10,1			
30	10,4			
40	10,2			
60	10,3			
120	10,2			
180	10,2			
		Hämatokrit(Vol. %)		
0			25	
30			25	
40			42	
60			33	
120			24	

Tabelle IX Injektion von 6,0 mg/kg β -Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	2	8	9	10	19	$\bar{x}$
min	Glucose(mg/100 ml)					
0	74,5	62,5	71,0	76,0	64,5	67,2
30	67,0	59,0	69,0	75,0	65,0	67,0
31					63,0	
32					58,0	
33					55,0	
35	73,0	54,5	71,0	52,5	59,0	62,2
40	83,5	56,0	67,5	57,0	77,0	72,2
50	78,0	67,0	83,0	58,0	56,5	67,2
60	75,5	58,5	86,0	54,0	52,5	<u>62,2</u>
90	80,0	65,0			68,0	71,0
120	64,0	68,0			70,0	67,3
150	82,5				69,0	
180					75,0	
	Pyruvat(mg/100 ml)					
0	0,688	0,475	0,695	0,910	0,700	0,694
30	0,688	0,500	0,875	0,820	0,720	0,721
35	0,990					
40	0,968i	0,570	0,977	0,740	0,820	0,815
60	0,880	0,517i	0,805	0,850	0,810	0,772
120	0,846	0,358			0,785	0,663
	Lactat(mg/100 ml)					
0		4,7	10,8	9,1	3,8	7,1
30		7,3	8,8	9,3	3,8	7,3
40		25,8	25,4	23,3	7,2	20,4
60		20,5i	20,1	9,0	7,3	14,2
120		4,6	11,4		6,1	7,4

Tabelle X Injektion von 6,0 mg/kg β -Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	2	8	9	10	19	$\bar{x}$
min			Insulin(μ E/ml)			
0	193	51	85	33	310	134
30	185	143	33	35	124	104
35	320	325	28	24	355	210
40	335	385	36	21	290	213
50	440	400	63	19	445	273
60	237	107	150	15	460	194
70					335	
90	375	335			335	348
120	197	128			55	126
150	440				280	
		Triglyceride(mg/100 ml)				
0	43	47	50	26	26	38
30	27	47	46	26	27	35
35	33			46		
40	35i	45	73	43	41	47
60	42	45	55	47	33	44
120	42	43			34	
		Cholesterin(mg/100 ml)				
0	60	80	65	55	80	68
30	55	75	50	40	75	59
40	55	65	55	45	55	55
60	55	70	55	45	56	56
120	50	70			70	
		Freie Fettsäuren(mval/l)				
0		0,393			0,384	0,388
30		0,358			0,359	0,359
40		0,292			0,280	0,286
60		0,102			0,276	0,189
120		0,817			0,747	0,782

Tabelle XI Injektion von 6,0 mg/kg β -Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	2	8	9	10	19	$\bar{x}$
min	Natrium(mval/l)					
0	147		136		143	142
30	145		138		141	141
40	147		137		141	142
60	147		138		141	142
120	145				141	
	Kalium(mval/l)					
0	4,1	3,4	3,8	4,2	3,9	3,9
30	4,0	3,7	3,7	4,3	3,9	3,9
40	3,8	3,9	3,1	4,1	3,9	3,8
60	4,2	3,0	3,3	3,8	3,5	3,6
120	4,1	3,2	3,9		3,9	3,8
180	4,2					
	Calcium(mg/100 ml)					
0		10,2				
30		10,3				
40		9,9				
60		9,9				
	Hämatokrit(Vol. %)					
0					35	
30					36	
33					39	
40					47	
60					44	
120					35	

Tabelle XII Injektion von 0,75 mg/kg Nicotinsäure in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	15	16	$\bar{x}$
min	Glucose(mg/100 ml)		
0	73,5	60,5	67,0
30	79,0	63,0	71,0
35	64,5	47,5	56,0
40	73,0	63,5	68,3
50	68,5	63,0	65,8
60	65,5	56,0	60,8
70	65,0	62,5	63,8
80	75,0	64,5	69,8
90	67,5	64,0	65,8
120	75,0	66,5	70,8
150	75,0	66,0	70,5
180	77,0	68,0	72,5
	Pyruvat(mg/100 ml)		
0	0,509	0,605	0,557
30	0,619	0,640	0,629
40	1,070	0,950	1,010
60	0,730	0,661	0,695
120	0,461	0,592	0,526
	Lactat(mg/100 ml)		
0	1,41	4,70	3,06
30	2,12	4,46	3,29
40	7,17	9,87	8,52
60	4,35	8,58	6,46
120	1,17	5,05	3,11
	Insulin(μ E/ml)		
0		350	
30	17,5	47	
35		395	
40		86	
50	24,5	385	
60	19,0	36	
70	13,5	370	
80		355	
90		290	
120		106	
150		68	
180		34	

Tabelle XIII Injektion von 0,75 mg/kg Nicotinsäure in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	15	16	$\bar{x}$
min	Triglyceride(mg/100 ml)		
0	35,8	28,7	32,2
30	34,4	31,5	33,0
40	35,8	34,4	35,1
60	33,0	38,7	35,8
120	37,2	18,7	27,9
	Cholesterin(mg/100 ml)		
0	60		
30	40		
40	40		
60	50		
120	40		
180	40		
	Freie Fettsäuren(mval/l)		
0	0,643	0,360	0,501
30	0,622	0,403	0,512
40	0,379	0,236	0,307
60	0,400	0,222	0,311
120	0,675	0,356	0,515
180	0,654	0,420	0,537
	Natrium(mval/l)		
0	135	142	138
30	147	150	148
40	145	144	145
60	134	144	139
120	142	138	140
180	142	142	142
	Kalium(mval/l)		
0	3,5	4,1	3,8
30	3,6	4,1	3,8
40	3,4	3,6	3,5
60	3,0	4,1	3,5
120	4,2	4,2	4,2
180	3,6	4,3	3,9

Tabelle XIV Injektion von 1,5 mg/kg Nicotinsäure in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	4	26	$\bar{x}$
min	Glucose(mg/100 ml)		
0	82,0	70,0	76,0
30	84,5	66,0	75,3
33		54,0	
35	61,0	58,0	59,5
40	59,0	62,0	60,5
50	68,0	64,5	66,3
60	69,0	63,5	66,3
70		65,5	
80		71,0	
90	70,5	80,0	75,3
120	71,5	84,5	78,0
150		78,5	
180		80,0	
	Pyruvat(mg/100 ml)		
0	1,20		
30	0,80		
35	1,47		
60	1,25		
120	0,92		
	Insulin(μ E/ml)		
0	46,0	71,5	58,8
30	49,5	35,5	42,5
33		53,0	
35	63,5	50,5	57,0
40	45,5	44,5	45,0
50	101,0	45,0i	73,0
60	34,0	45,5	39,8
90	33,5i	104,0	68,8
120	31,0	89,0	60,0
150		74,5	

Tabelle XV Injektion von 1,5 mg/kg Nicotinsäure in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	4	26	$\bar{x}$
min	Triglyceride(mg/100 ml)		
0	31,6		
30	27,2		
35	31,6		
50	28,7		
60	34,4		
90	33,3		
120	28,6		
	Freie Fettsäuren(mval/l)		
0	0,681	0,582	0,632
30	0,515	0,615	0,565
40	0,315	0,342	0,329
60	0,200	0,269	0,235
120	0,849	0,874	0,865
180		0,891	
	Hämatokrit(Vol. %)		
0		37	
30		37	
33		47	
35		47	
40		47	
60		43	
120		35	

Tabelle XVI Injektion von 3,0 mg/kg Nicotinsäure in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	17	18	$\bar{x}$
min	Glucose(mg/100 ml)		
0	68,0	65,5	66,8
30	68,0	68,5	68,3
32		49,0	
33		46,0	
35	50,0	53,0	51,5
40	62,5	66,0	64,3
50	76,5	66,5	71,5
60	66,5	64,0	65,3
70	72,0		
80	77,0		
90	77,0	66,5	71,8
120	70,0	67,0	68,5
150	66,0	60,0	63,0
180	69,0		
	Pyruvat(mg/100 ml)		
0	0,585	0,660	0,623
30	0,660	0,647	0,654
40	0,861	0,855	0,858
60	1,050	0,737	0,894
120	0,619	0,585	0,602
	Lactat(mg/100 ml)		
0	2,4	3,4	2,9
30	2,7	3,3	3,0
40	7,8	7,2	7,5
60	6,5	7,9	7,2
120	2,9	5,0	4,0

Tabelle XVII Injektion von 3,0 mg/kg Nicotinsäure in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	17	18	$\bar{x}$
min	Insulin(μ E/ml)		
0		64	
30		19	
32		24	
33		34	
34		43	
35		74	
40		26	
50		52	
60		33	
90		46	
120		39	
	Triglyceride(mg/100 ml)		
0	37	46	42
30	49	42	45
40	41	56	49
60	39	59	49
120	43	55	49
	Cholesterin(mg/100 ml)		
0		65	
30		60	
40		60	
60		60	
120		60	
	Freie Fettsäuren(mval/l)		
0	0,691	0,336	0,514
30	0,763	0,400	0,582
33		0,328	
34		0,300	
40	0,572	0,275	0,424
60	0,438	0,268	0,353
120	0,833	1,157	0,995
180	0,946		
210		1,186	
345		0,925	

Tabelle XVIII Injektion von 3,0 mg/kg Nicotinsäure in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

Versuch Nr.:	17	18	$\bar{x}$
min	Natrium(mval/l)		
0	136		
30	147		
40	142		
60	146		
120	147		
	Kalium(mval/l)		
0	3,2		
30	4,0		
40	3,9		
60	3,1		
120	4,2		
	Hämatokrit(Vol. %)		
0	34	29	31,5
30	33	28	30,5
40	46	42	44,0
60	44	37	40,5
120	37	28	32,5
180	36		
210		30	
	Gesamt-Eiweiß(g/100ml)		
0	7,6		
30	7,6		
40	7,9		
60	7,9		
120	7,4		

Tabelle XIX Injektion von 3,0 mg/kg 5-Pyridinylcarbinol in die Pfortader zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	3	28	38	$\bar{x}$
min		Glucose(mg/100 ml)		
0	86	81	75	80,6
30	88	81	69	79,4
31			67	
32			60	
33			68	
35	97	80	71	83,0
40	90	90	74	84,6
50	98	93,5	59	83,5
60	91,5	93	59	81,2
90	91	78	69	79,3
120	97,5	90,5	70,5	86,2
150		82		
180		88		
		Pyruvat(mg/100 ml)		
0	1,00			
30	1,25			
35	1,26			
60	1,03			
120	1,06			
		Insulin(μ E/ml)		
0	32			
30	50			
35	87			
40	215			
50	185			
60	30			
90	395			
120	23			
		Triglyceride(mg/100 ml)		
0	34			
30	34			
35	33			
60	34			
120	36			

Tabelle XX Injektion von 3,0 mg/kg β -Pyridylcarbinol in die Pfortader zum Zeitpunkt 30 Minuten.

VersuchNr.:	3	28	38	$\bar{x}$
min		Cholesterin(mg/100 ml)		
0	80			
30	75			
35	70			
60	65			
120	65			
		Freie Fettsäuren(mval/l)		
0	0,402	0,399	0,518	0,439
30	0,400	0,383	0,543	0,442
35	0,424			
40	0,376	0,247	0,243	0,288
60	0,376	0,127	0,270	0,258
120	0,538	0,513	0,957	0,683
180		0,649		
		Natrium(mval/l)		
0	140		147	144
30	145		147	146
35	145			
40			149	
60	138		148	143
120	138		149	144
		Kalium(mval/l)		
0	4,4		4,0	4,2
30	4,3		4,0	4,15
35	4,1			
40			3,8	
60	4,6		3,7	4,15
120	4,1		3,9	4,0
		Hämatokrit(Vol. %)		
0		20	33	26,5
30		20	32	26,0
35		34	38	36,0
40		36	39	37,5
60		29		
120		25	34	29,5

Tabelle XXI Injektion von 1,5 mg/kg Nicotinsäure in die Pfortader zum Zeitpunkt 30 Minuten.

Versuch Nr.:	5	39	$\bar{x}$
min	Glucose(mg/100 ml)		
0	71,5	76,5	74,0
30	69,0	76,0	72,5
31		71,5	
32		68,5	
33		69,0	
35	58,0	75,0	66,5
40	70,5	68,0	69,3
50	75,5	60,0	67,8
60	77,0	64,0	70,5
90	71,5	69,0	70,3
120	65,5	82,5	74,0
	Pyruvat(mg/100 ml)		
0	0,695		
30	0,840		
35	0,600		
60	0,944		
120	0,680		
	Triglyceride(mg/100 ml)		
0	41,5		
30	38,8		
35	48,8		
40	44,5		
50	33,0		
60	46,0		
	Cholesterin(mg/100 ml)		
0	90		
30	80		
35	100		
60	90		
120	80		

Tabelle XXII Injektion von 1,5 mg/kg Nicotinsäure in die Pfortader zum Zeitpunkt 30 Minuten.

Versuch Nr.:	5	39	$\bar{x}$
min	Freie Fettsäuren(mval/l)		
0	0,561	0,278	0,419
30	0,495	0,258	0,377
35	0,364		
40		0,151	
60	0,446	0,505	0,475
120	0,712	0,681	0,696
	Natrium(mval/l)		
0	144	148	146
30	141	149	145
35	142		
40		148	
60	146	155	150
120	147	147	147
	Kalium(mval/l)		
0	3,9	4,4	4,2
30	3,7	4,4	4,1
35	3,7		
40		4,2	
60	3,5	4,6	4,1
120	3,8	4,2	4,0
	Hämatokrit(Vol. %)		
0		30	
30		30	
35		36	
40		35	
120		31	
	Calcium(mg/100 ml)		
0	9,8		
30	10,0		
35	10,6		
60	10,3		
120	10,4		

Tabelle XXIII Injektion von 6,0 mg/kg α -Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 0 Minuten (Schwein Nr.30).

Versuch Nr.:	31	32	$\bar{x}$
min	Hämatokrit(Vol. %)		
0	45	36,5	40,8
3	48	38	43
5		41,5	
10	50	44	47
20	46	43	44,5
30		40	

Tabelle XXIV Injektion von 6,0 mg/kg β -Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 0 Minuten (Schwein Nr.30 nach Splenektomie).

Versuch Nr.:	33	34	35	$\bar{x}$
min	Hämatokrit(Vol. %)			
0	29,5	22,5	21	24,3
3	29,8	22,5	21	24,4
5	29,8	22,0	21	24,2
10	30,0	22,5	21	24,5
20	29,8	22,5	21	24,4
30	30,0	22,0	21	24,3

Tabelle XXV Injektion von 200 mg β -Pyridylcarbinol i.v. bei zwei männlichen Versuchspersonen zum Zeitpunkt 0 Minuten.

Versuchsperson:	R.A.	G.Sch.	$\bar{x}$
min	Hämatokrit(Vol. %)		
0	41,5	44	42,75
3	41,0	43	42,0
5	41,5	43	42,25
10	41,0	42	41,5
30	41,0	43	42,0

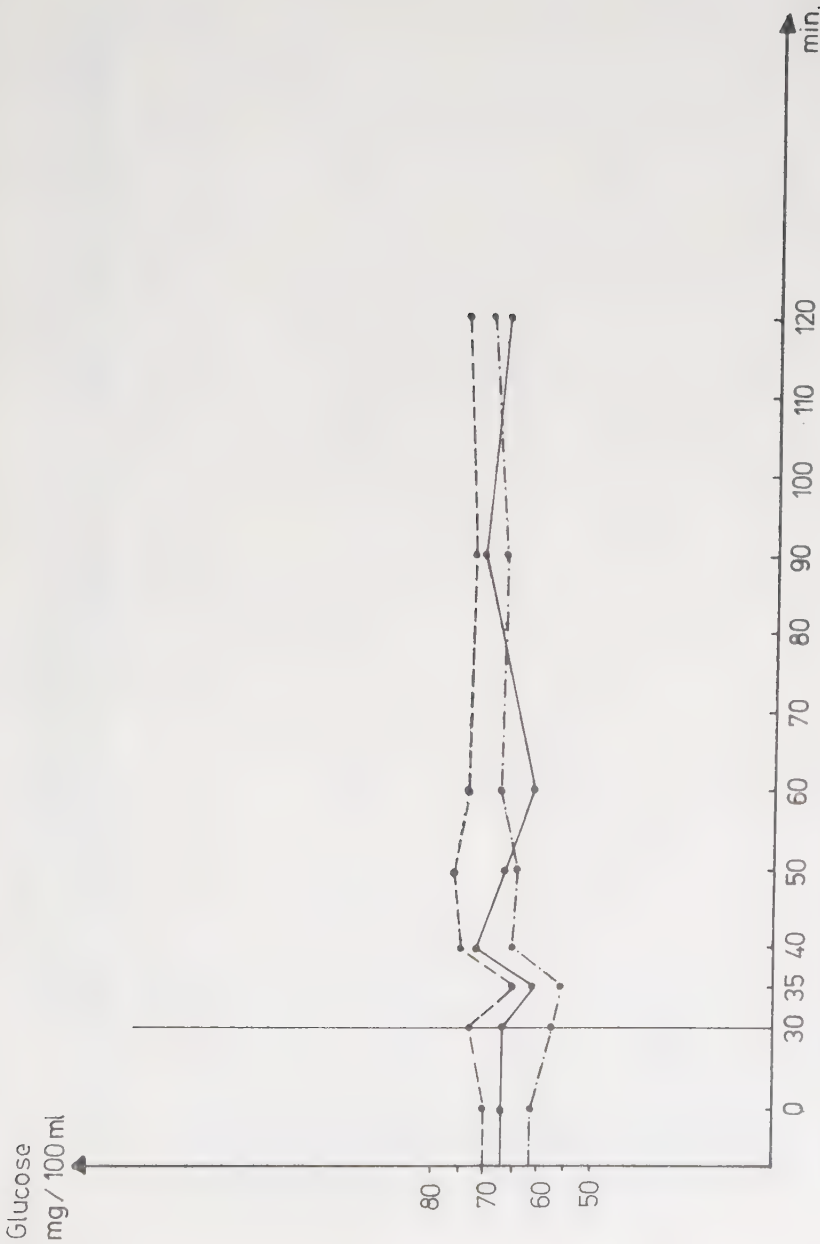


Abb. 1 Verhalten der Glucose nach Injektion von 1,5 mg/kg (n=3) - - - - - 3 mg/kg (n=4) ····· und 6 mg/kg (n=5) ——— β -pyridylcarbinol in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

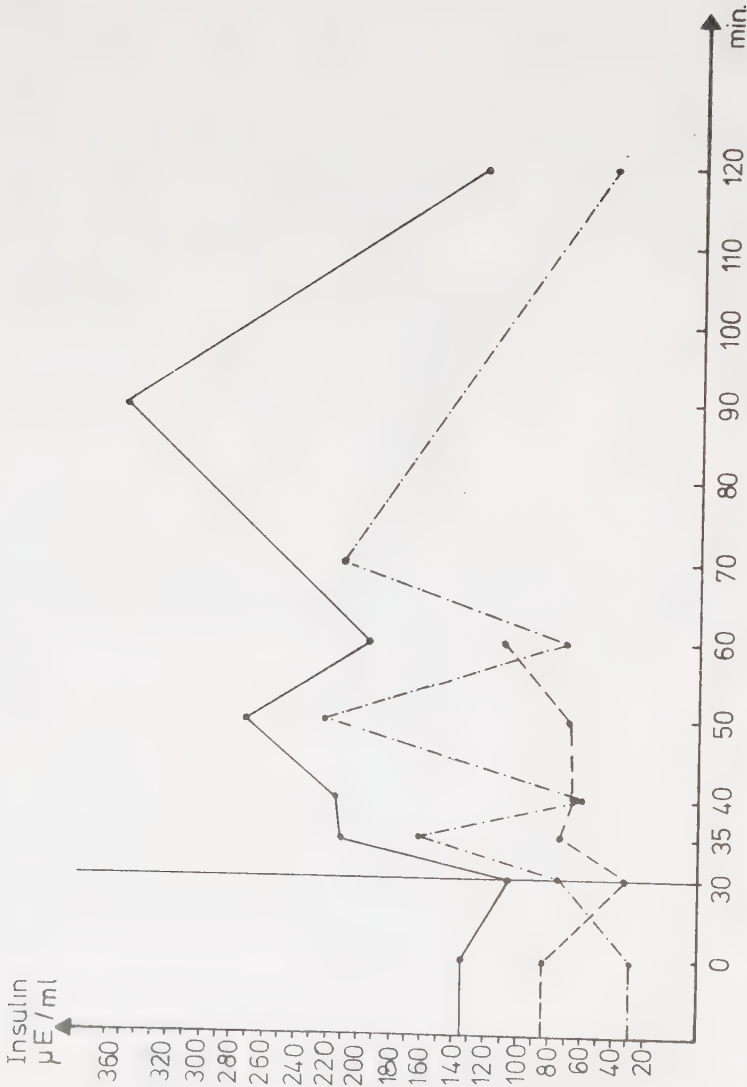


Abb. 2 Verhalten des Insulins nach Injektion von 1,5 mg/kg (n=3) - - - - - 3 mg/kg (n=4) - - - - - und 6 mg/kg (n=5) ——— β -Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

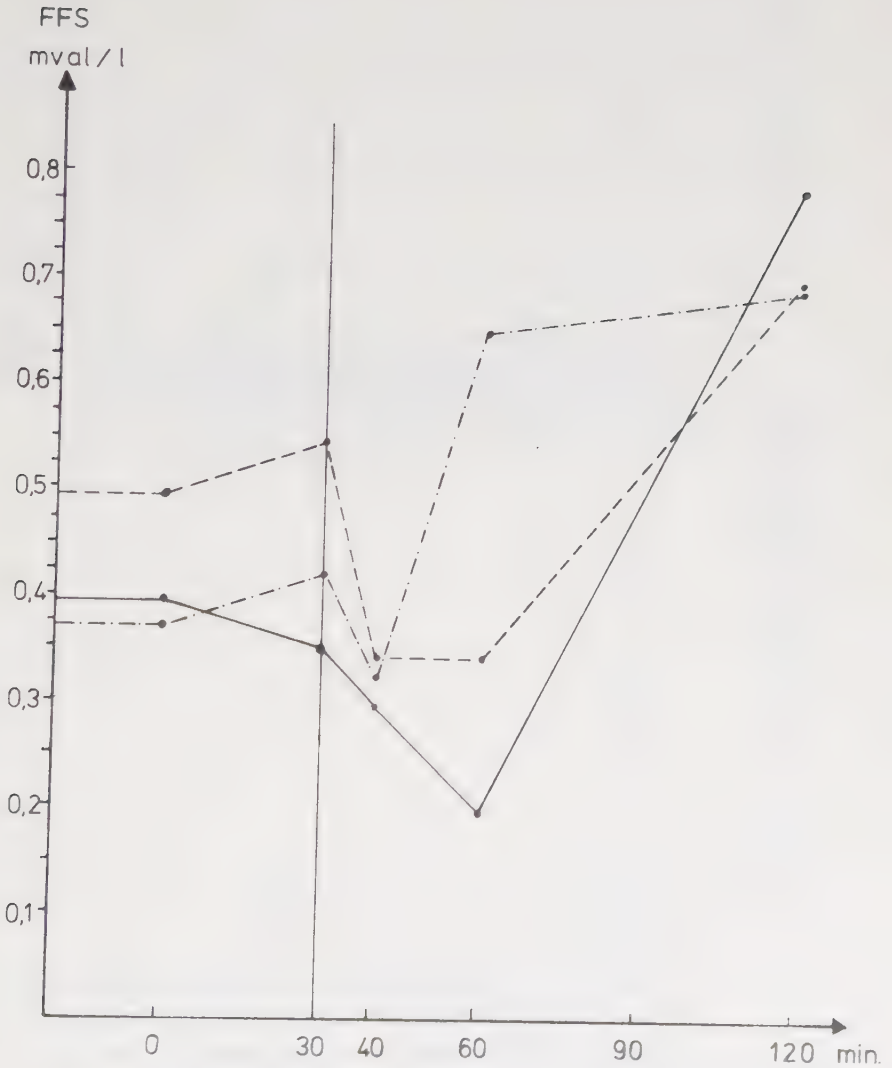


Abb. 3 Verhalten der freien Fettsäuren nach Injektion von 1,5 mg/kg (n=3) 3 mg/kg (n=3) - - - - und 6 mg/kg (n=2) _____ β -Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

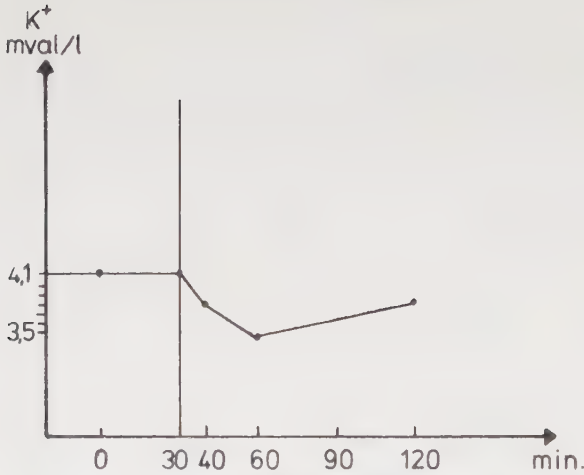


Abb. 4 Verhalten des Kaliums nach Injektion von β -Pyridylcarbinol (Mittelwert sämtlicher Dosierungen, $n=11$) in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

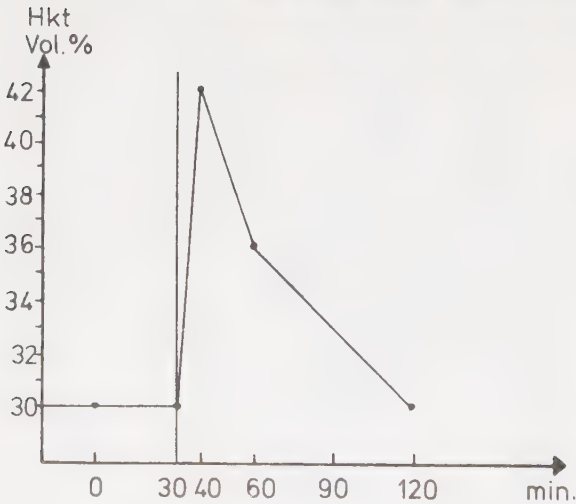


Abb. 5 Verhalten des Hämatokrits nach Injektion von β -Pyridylcarbinol (Mittelwert sämtlicher Dosierungen, $n=3$) in den rechten Vorhof zum Zeitpunkt 30 Minuten.

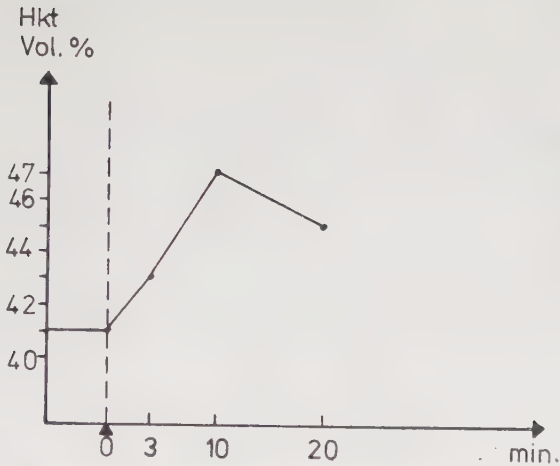


Abb. 6 Verhalten des Hämatokrits nach Injektion von 6 mg/kg β -Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof vor der Splenektomie ($n=2$).

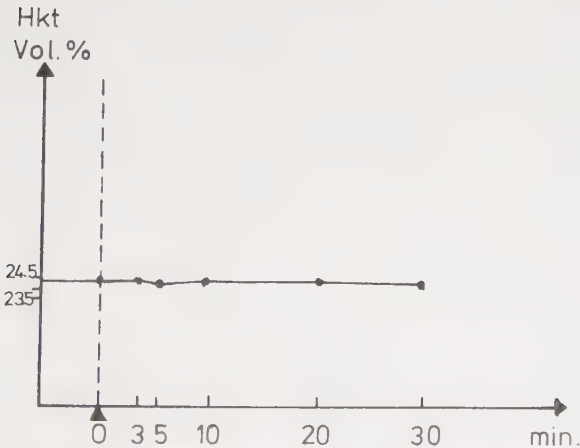


Abb. 7 Verhalten des Hämatokrits nach Injektion von 6 mg/kg β -Pyridylcarbinol in den rechten Vorhof nach der Splenektomie ($n=3$).

Anhang:

Tabelle XXVI

Versuch Nr.	Schwein Nr.
2	25
3	24
4	24
5	25
8	20
9	20
10	24
11	24
12	20
13	24
14	20
15	20
16	20
17	20
18	20
19	20
23	28
26	20
27	20
28	28
31	30
32	30
33	30
34	30
35	30
37	31
38	31
39	31

Lebenslauf

Am 27.1.1946 wurde ich als Sohn des Tierarztes Dr. med. vet. Friedrich Schmidt und dessen Ehefrau Käthe, geb. Röderer, in Bielen/Sachsen - Anhalt geboren. Ich besuchte die ersten vier Jahre der Grundschule in Geiselöring/Niederbayern, ein fünftes Jahr in Wegscheid/Niederbayern. Nach zwei Klassen Gymnasium in Passau/Niederbayern wechselte ich auf das naturwissenschaftlich-mathematische Gymnasium in Neumarkt/Oberpfalz über, wo ich 1966 das Abitur ablegte. Im Wintersemester 1966/67 nahm ich an der Universität München das Studium der Humanmedizin auf. Im April 1972 heiratete ich Frä. Bärbel Spitzner. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 20.12.1972 an der Universität München. Von Januar bis Mai 1973 war ich als Medizinalassistent auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in Neuburg/Donau tätig. Seit dem 15.5.1973 bin ich am Städtischen Krankenhaus in Pfaffenhofen/Oberbayern beschäftigt.

